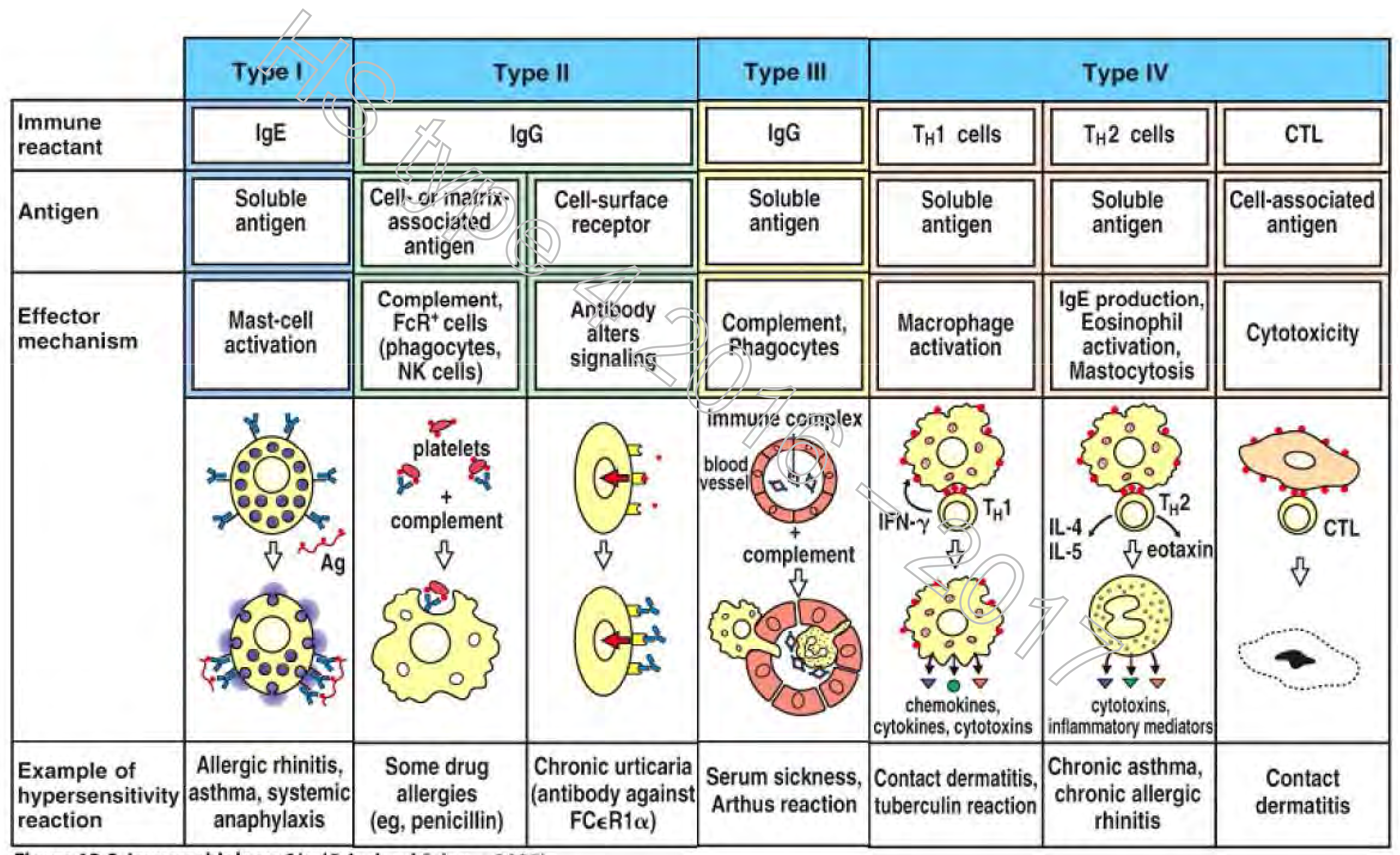


L’hypersensibilités type IV

Pr MEDDOUR
Service d’Immunologie - HCA

Les états d’hypersensibilité (HS)

Gell et Coombs (1963)



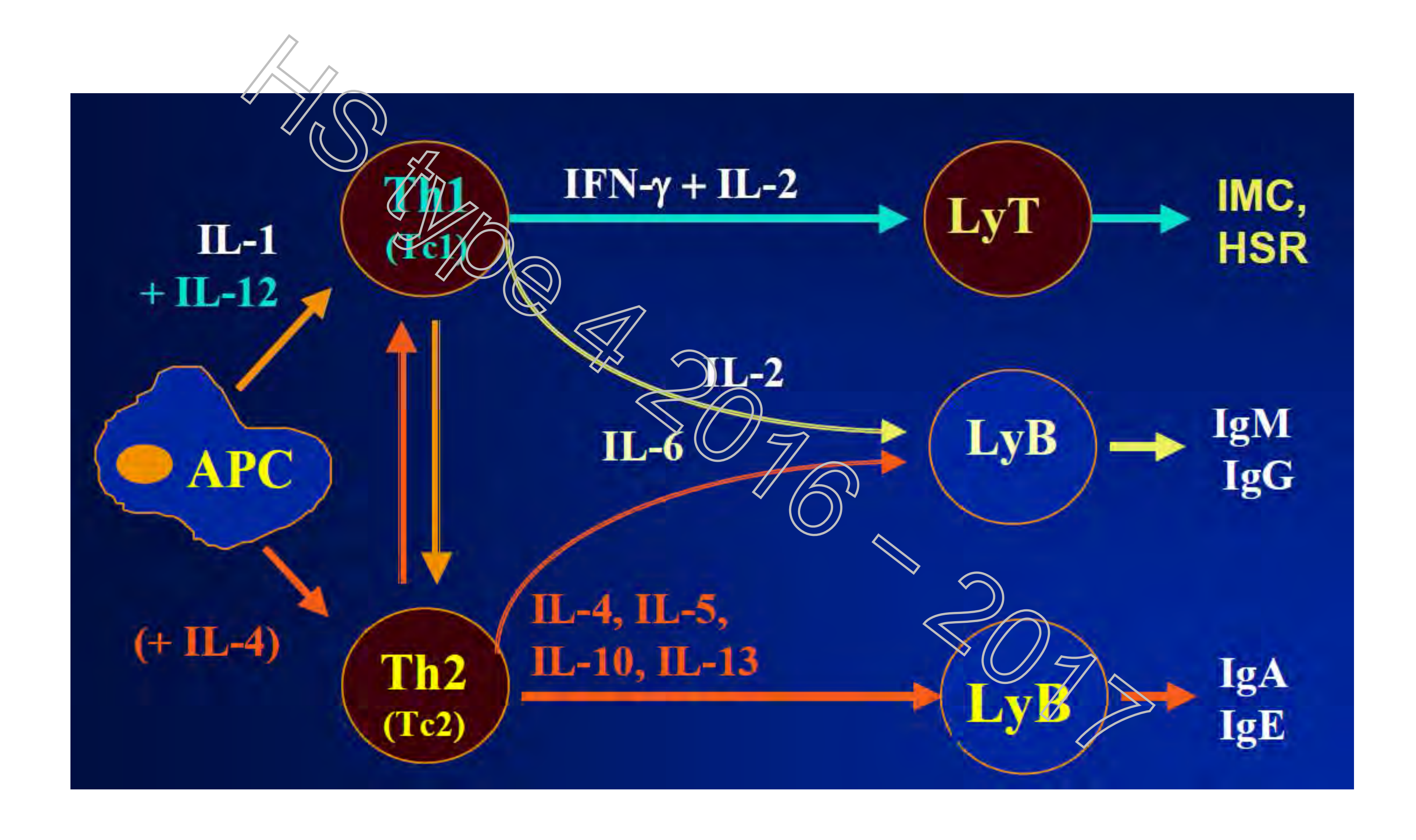
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T_H1 cells	T_H2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FCεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Introduction

- ✓ Aussi DTH : *delayed type hypersensitivity* = Hypersensibilité **retardée**.
- ✓ Implication de **l'immunité à médiation cellulaire** et des réponses de type **Th1**
- ✓ Recrutement local de **macrophages** par les cytokines et chimiokines des lymphocytes T auxiliaires activés.

  → Recrutement chronique : formation d'un granulome.
- ✓ La localisation type IV sont **toujours localisés** dans un tissu.
- ✓ Interviennent dans :
  - ➢ Maladies auto-immunes (diabète de type I, thyroïdite, Dermatite de contact, etc.)
  - ➢ Les réponse à certaines infections, ou corps étrangers : Granulomes…
  - ➢ Le contrôle de certaines maladies infectieuses : granulomes tuberculeux
  - ➢ Le rejet aigu et subaigu des greffes.



Th1
(Tc1)
IFN-γ + IL-2
LyT
IMC,
HSR
IL-1
+ IL-12
IL-2
IL-6
LyB
IgM
IgG
APC
(+ IL-4)
Th2
(Tc2)
IL-4, IL-5,
IL-10, IL-13
LyB
IgA
IgE

Introduction

- L'hypersensibilité retardée (HSR) : **deux caractères**
  - l'injection de l'antigène à un individu sensibilisé entraîne l'apparition d'une **Réaction locale** qui se manifeste entre la **24ème ; la 48ème jusqu'à 72 heure**
  - **le Transfert passif d'un sujet sensibilisé** vers un **sujet naïf** se fait par les **cellules** mais non par le sérum. Il s'agit d'une **HS à médiation cellulaire**.

- **Trois types d'HSR** :
  - Les deux premiers types, l'HS **de contact** et l'HS **de type tuberculinique** se manifestent **72 heures après** une autre stimulation par l'antigène.
  - la **Réaction Granulomateuse** ne se développe au contraire **qu'après 2 semaines**.

- Les **différents types d'HSR** sont distingués les uns des autres par
  - * **la nature de la réaction** produite par l'application de l'Ag.
  - * l'amplitude de la réaction chez l'animal est estimée par **l'évaluation de l'épaisseur de la peau** au niveau du site de la réaction.

- Les HSR de **contact et de type tuberculinique** se manifestent **48 à 72h.** ; après **contact avec l'Ag ;** ces dernières peuvent être suivies d'une **réaction plus retardée** caractérisée histologiquement par une **agrégation** et une **prolifération de macrophages** formant ainsi des **granulomes** qui peuvent persister des semaines.

- La Réaction Granulomateuse est cliniquement parlante.

- Les catégories d'HSR, en dehors de leur temps d'apparition et du degré de la tuméfaction, se différencient également par d'autres caractéristiques.

HYPERSENSIBILITE DE CONTACT

Elle est caractérisée cliniquement par **l'apparition d'une lésion eczémateuse** au niveau du site de **contact avec l'allergène 48 heures après**.

La lésion est caractérisée par une **infiltration par les cellules mononucléaires** apparaissant au 6ème -8ème heures puis atteignant un **maximum à 12-15 heures**.

Puis **l'** **œdème** prend place avec la **formation de microvésicules**.
Il faut noter l'absence de neutrophiles.

La réaction est accompagnée d'une **infiltration par un grand nombre de leucocytes** dans le derme.

Il s'agit d'une **réaction épidermique**
Les agents sensibilisants (allergènes) sont des **haptènes**

- sels de chrome (ciment), de nickel, de cobalt, de mercure
- **certains composés chimiques** de petits poids moléculaire (< 1000 Da) comme les acrylates ou des produits entrant dans la composition des gommes et autre caoutchouc, des colles, peintures, pesticides, cosmétiques.
- **certains médicaments** comme certains anti-inflammatoire.

7

Ces haptènes sont de taille trop petite pour être eux-mêmes antigéniques PM < 1kDa ils sont lipophiles et pénètrent facilement dans la peau (épiderme) ou ils se combinent le plus souvent de façon covalente avec les protéines normales de l'organisme.

Le conjugué devient alors **sensibilisant**. La reconnaissance cellulaire du conjugué est spécifique du couple haptène carrier.

Cette reconnaissance est indépendante de la reconnaissance conventionnelle haptène carrier impliquée dans la production d'Ac.

L'HSR de **contact est une réaction surtout épidermique** (la réaction tuberculinique qui est plutôt dermique).

L'hypersensibilité de contact a lieu en deux phases : **induction et provocation**

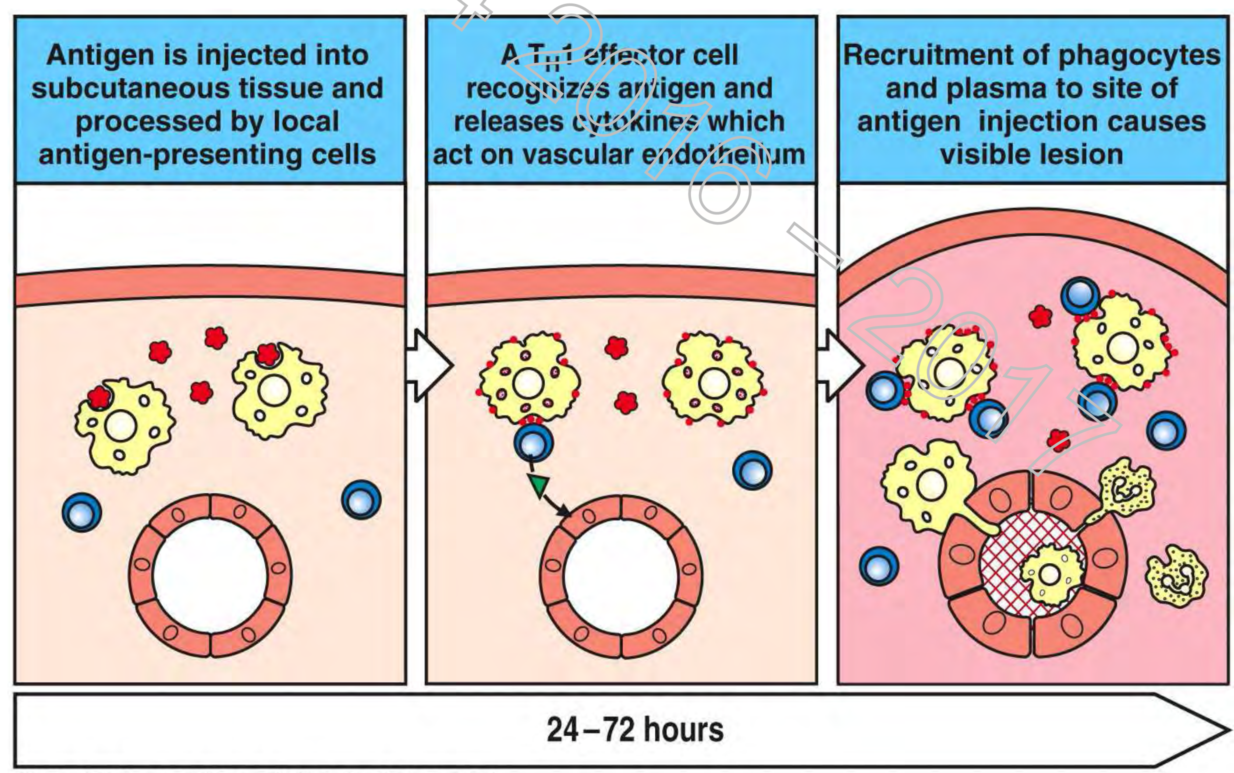


Figure 12-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

SENSIBILISATION : (induction)

Les cellules présentant l'Ag sont les cellules de Langerhans : cellules dendritiques exprimant l'Ag CD1 et des Ag du CMH de classe II et pouvant re-circuler.

Les cellules de Langerhans quittent l'épiderme et passent dans la circulation lymphatique où elles se transforment en cellules voilées.

Les cellules voilées transportent l'Ag par les vaisseaux lymphatiques afférents jusqu'au para cortex du ganglion lymphatique régional où elles se transforment en cellules interdigitantes qui vont **présenter l'Ag au lyT CD4+ mémoires (lyT CD45RO+) après dégradation du complexe haptène protéine.**

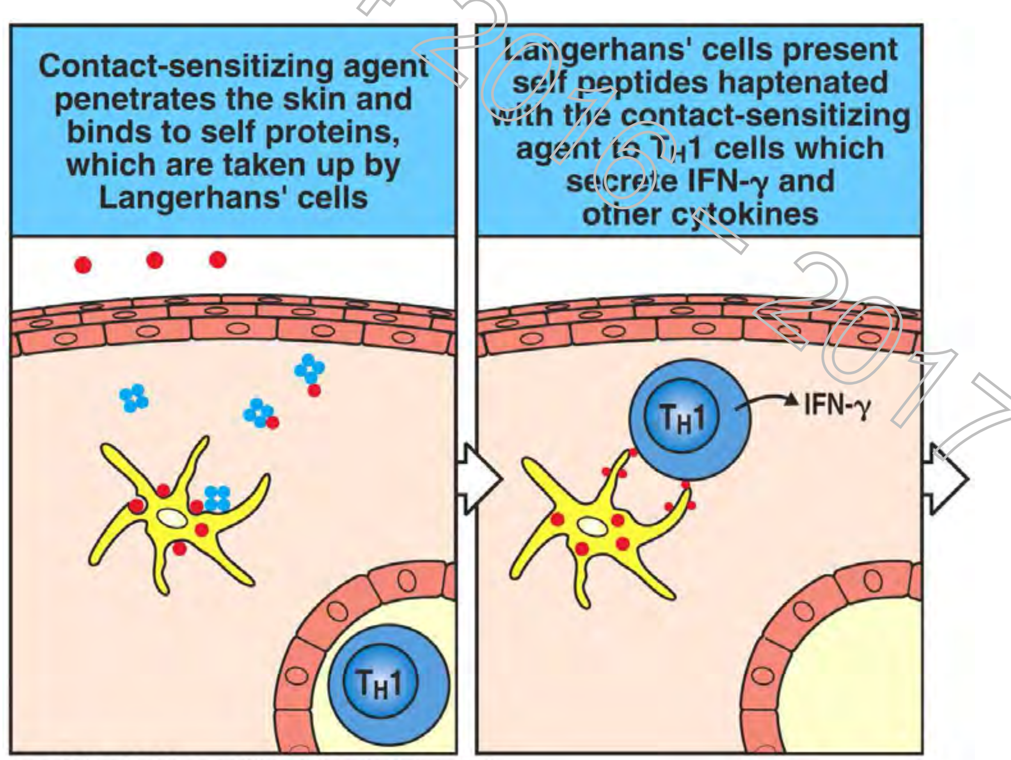
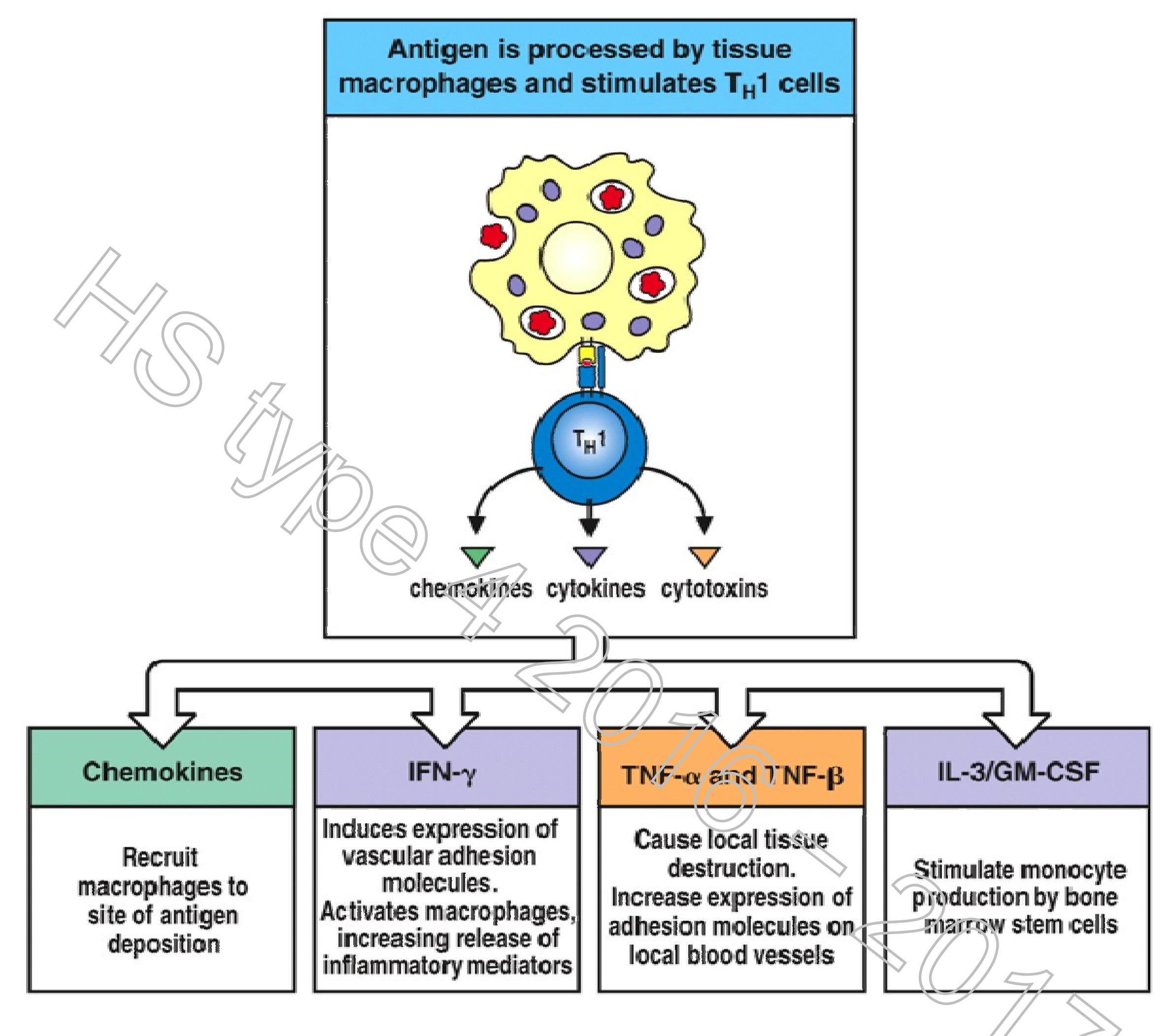


Figure 12-27 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Les lyT activés vont synthétiser des cytokines dont l'**IL-2** et l'**IFNγ** et vont parallèlement exprimer le récepteur à l'IL-2 qui en interagissant avec la cytokine **induit la prolifération des lymphocytes T.**

Par ailleurs **l'IFNγ** et le **TNFα** produits, par les keratinocytes et autres cellules induisent l'expression des molécules d'adhésion **ICAM-1** et **HLA II** à la surface des **cellules endothéliales** des capillaires du derme et la surface des keratinocytes, **24 à 48 heures** après l'application de l'Ag.

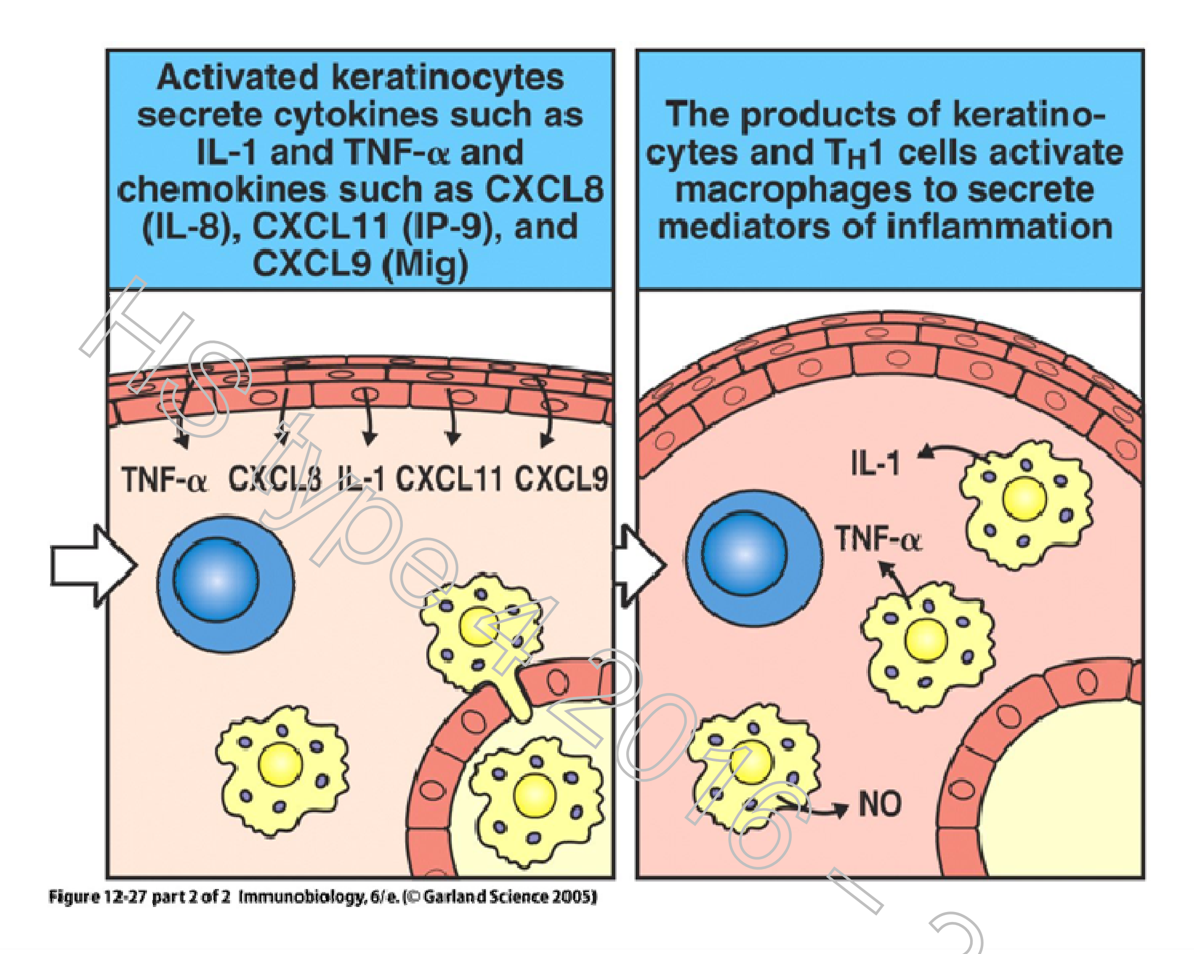


Figure 12-27 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'expression de **LFA-1** et de **VLA-4** et des récepteurs de chimiokines **CXCR3** et **CCR5** est augmentée en conséquence les cellules **T activées** et à **mémoire** restent dans la circulation et sont ainsi aptes à se lier aux molécules d'adhérence de l'endothélium des tissus enflammés.

Les **infiltrats dermiques et épidermiques** : **maximum entre 48 et 72 h.**

La plupart des lymphocytes sont de **phénotype CD4+, et à un moindre degré CD8+.**

PROVOCATION :

Au delà de **72 heures**, interviennent **des macrophages**, qui après recrutement, vont atténuer la réaction inflammatoire en synthétisant entre autre de **la prostaglandine PGE2 qui inhibe production d'IL-2 et d'IL-1.**

Ces macrophages attirés sont retenus au site de **la réaction inflammatoire** grâce au **MIF** produit par **les lyT activés**.

TGFβ produit par **les mastocytes dermiques les keratinocytes activés** et **les lymphocytes** inhibe l'inflammation et bloque la prolifération induite par l'IL1 et l'IL2

Les T CD4 régulatrices inhibent directement les cellules T effectrices

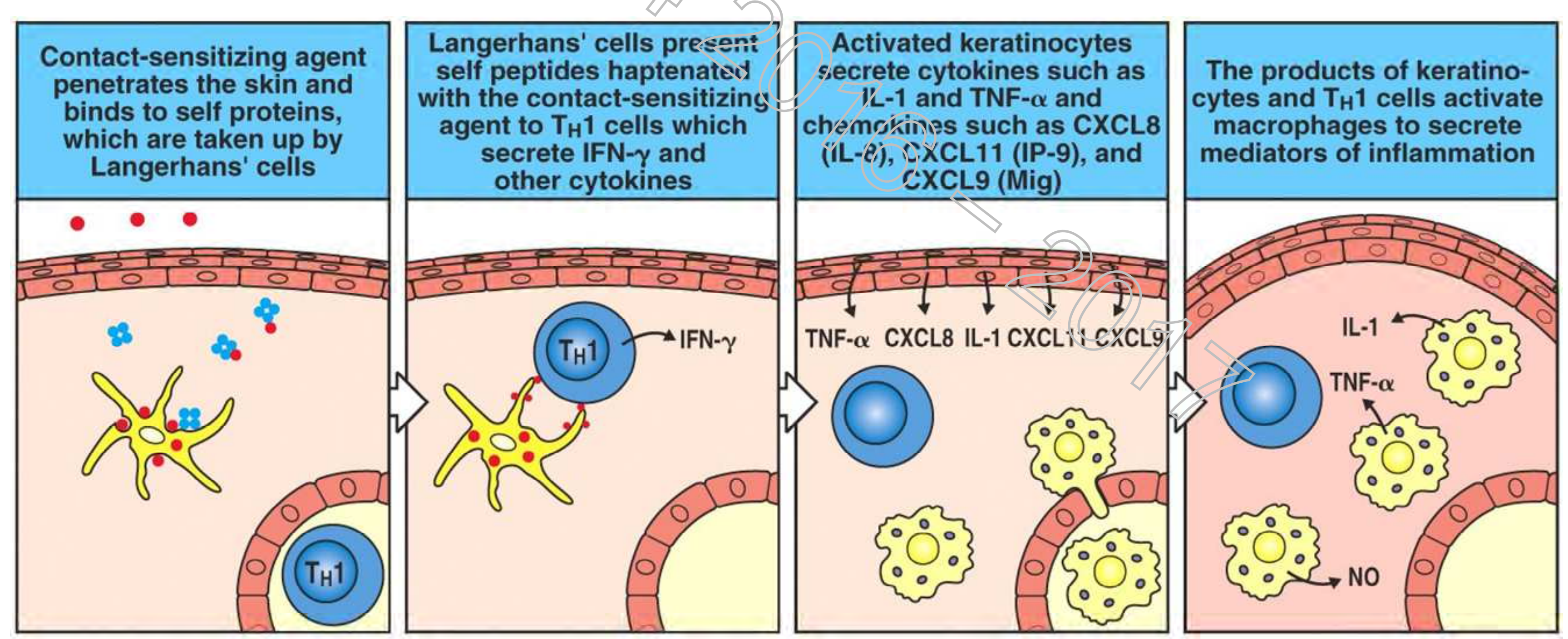


Figure 12-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



HYPERSENSIBILITE DE TYPE TUBERCULINIQUE

C'est la forme la plus **classique d'HSR.** Elle est induite par des antigènes solubles appartenant à divers organismes

Cette forme d'HS a été décrite à l'origine par Koch ; il avait remarqué que l'injection sous cutanée de tuberculine (filtrat de culture contenant des dérivés du bacille de la tuberculose) provoquait chez des patients tuberculeux **une réaction fébrile** cette réaction s'accompagnait de **tuméfaction et induration au site d'injection.**

Des antigènes solubles obtenus à partir de divers micro-organismes comme ***Mycobacterium leprae*** et ***Leishmania tropica*** induisent des réactions semblables

La réaction cutanée est fréquemment utilisée comme test pour dépister les sujets ayant été exposes à ces micro-organismes.

On peut alors tester l'HSR de la façon suivante :
- un extrait de BK (**0,1 µg de tuberculine**) est injecté par voie intradermique ;
- on observe au point d'injection une **réaction d'HSR à la tuberculine**.

Cette réaction a les caractéristiques suivantes :

- se traduit par **un érythème** et surtout une **induration** palpable
- ne se manifeste que **24 h après l'injection** (d'où sa qualification de retardée) pour être au maximum au bout de **48 à 72 h**.

Une biopsie montrerait, à partir de la **12ème h**, une **infiltration du derme** par des **cellules mononucléées** (lymphocytes, lymphoblastes et macrophages) **sans polynucléaires**.

En même temps il y a **formation de dépôts importants de fibrine** autour des infiltrats périvasculaires

Les ganglions régionaux peuvent être hypertrophiés et présenter une hyperplasie des zones thymo-dépendantes (zones paracorticales).

Ce type d'HSR peut être induit par de nombreux autres antigènes microbiens mais également non microbiens (béryllium ; zirconium)

Le test tuberculinique est un exemple d'une réponse secondaire à un antigène soluble préalablement rencontré au cours d'une infection

Des cellules dendritiques infectées par M. tuberculosis dans le poumon passent par une phase de maturation et migrent dans les ganglions lymphatiques de drainage dans le médiastin ou elles activent les cellules TCD4+ et CD8+

Après **injection intradermique de tuberculine** chez un sujet qui avait **été infecté** , des cellules **T à mémoire spécifiques des mycobactéries** sont recrutées et activées , elles secrètent alors **l'INFγ** qui active les macrophages : sécrétion de **TNFα et l'IL1**

Cytokines et chimiokines induisent dans les cellules endothéliales des vaisseaux dermiques l'expression séquentielle des molécules d'adhésion, la sélectine E, ICAM-1et VCAM-1 .

Liaison aux récepteurs des leucocytes et attraction au site de la réaction.

- A la 4ème heure : afflux de neutrophiles
- A la 12ème heure : lymphocytes T et des monocytes avec augmentation d'intensité
- A la 48ème heure ; 80 à 90% sont des monocytes ; lympho et macrophages expriment des molécules HLA classe II , macrophages = APC de la réaction d'HS à la tuberculine.

L'évolution d'une HSR de type tuberculinique vers une réaction granulomateuse dépend de la persistance de l'Ag dans les tissus.

Le test tuberculinique est un exemple de réponse secondaire à un antigène soluble préalablement rencontré.

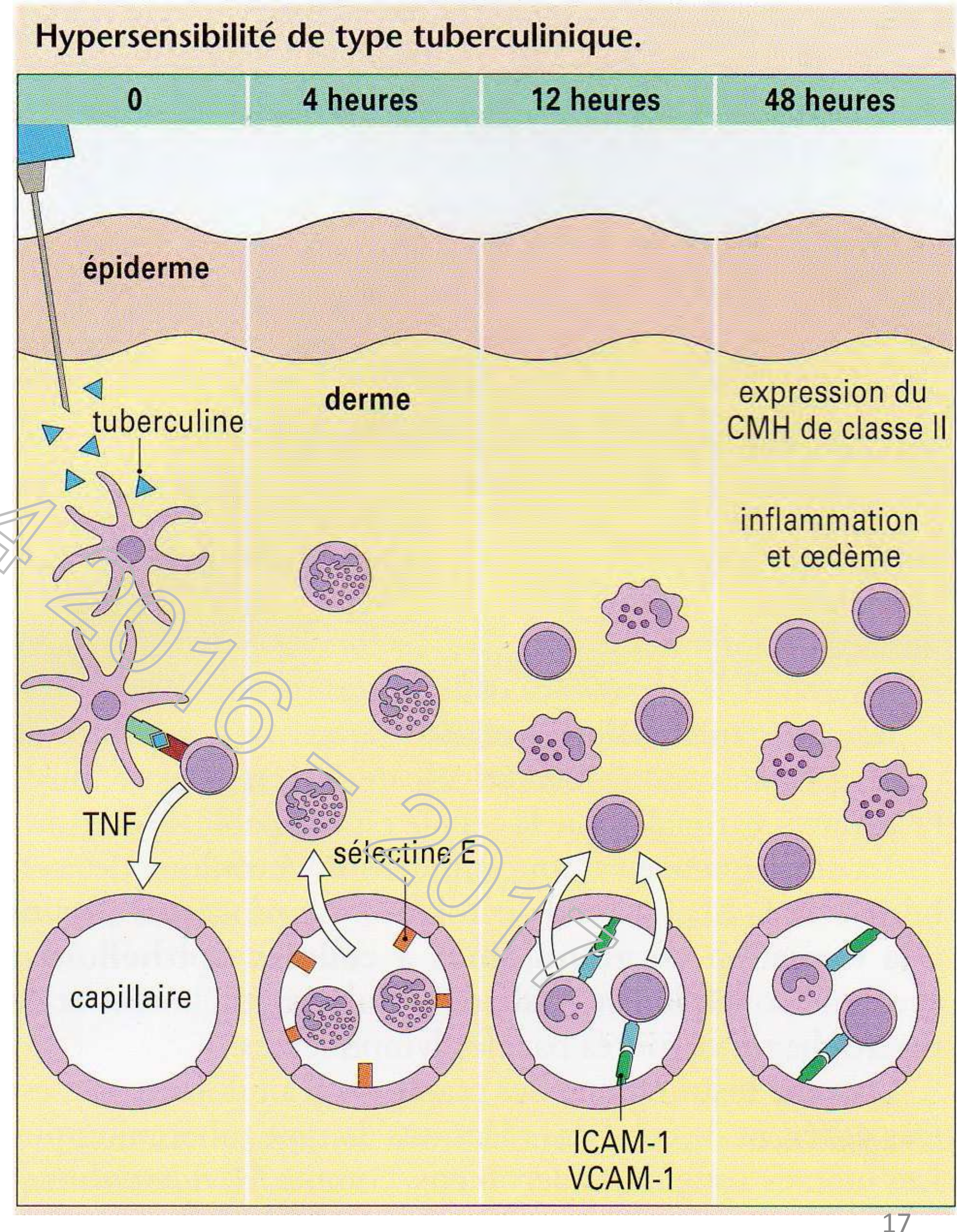
Ce schéma illustre les mouvements des cellules après injection intradermique de tuberculine.

En **1-2 heures**, la sélectine E est exprimée sur l'endothélium capillaire, ce qui provoque un bref afflux de **neutrophiles**.

Après environ **12 heures**, ICAM-1 et VCAM-1 de l'endothéiium se lient aux intégrines LFA-1 et VLA-4 des **monocytes et des lymphocytes**, ce qui provoque l'accumulation de ces cellules dans le derme.

Le maximum est atteint à **48 heures**, et il est suivi de l'expression des molécules HLA de classe II par **les kératinocytes**.

Il n'y a pas d'oedème de l'épiderme.



HYPERSENSIBILITE GRANULOMATEUSE

Elle est considérée **cliniquement** comme la **forme la plus importante d'HSR**.

Elle résulte de **la présence persistante d'Ag** dans les macrophages, souvent des microorganismes que ce dernier est incapable de détruire (résistance à la bactéridie)

Parfois le mécanisme peut être dû à la présence d'immuns complexes comme dans l'alvéolite allergique par exemple.

La conséquence est une **stimulation chronique des cellules T** et la **libération de cytokines**.

Le processus résulte de la formation de **granulome à cellules épithélioïdes**.

Comme pour les agents infectieux, la formation de granulomes immunologiques peut également se produire après sensibilisation au zirconium et au béryllium et dans la sarcoïdose, et maladie de Crohn

Les granulomes sont également produits à la suite de certains stimuli non antigénique tel le talc, la silice, ces granulomes **non immunologiques** se distinguent par **l'absence de lymphocytes** dans la lésion.

L'HS granulomateuse est marquée par la présence de cellules caractéristiques que sont

* **Les cellules épithélioïdes** : grandes cellules aplaties avec un réticulum endoplasmique développé qui dérivent du macrophage, qui est activé en permanence par des cytokines et continuent de sécréter du TNF.

* Il faut également noter la présence de cellules multi nucléées géantes (**Langhans** cells), suite à la fusion de cellules épithélioïdes.

Ces cellules géantes ont un réticulum endoplasmique peu développé ainsi que des mitochondries et des lysosomes en voie de dégénérescence.

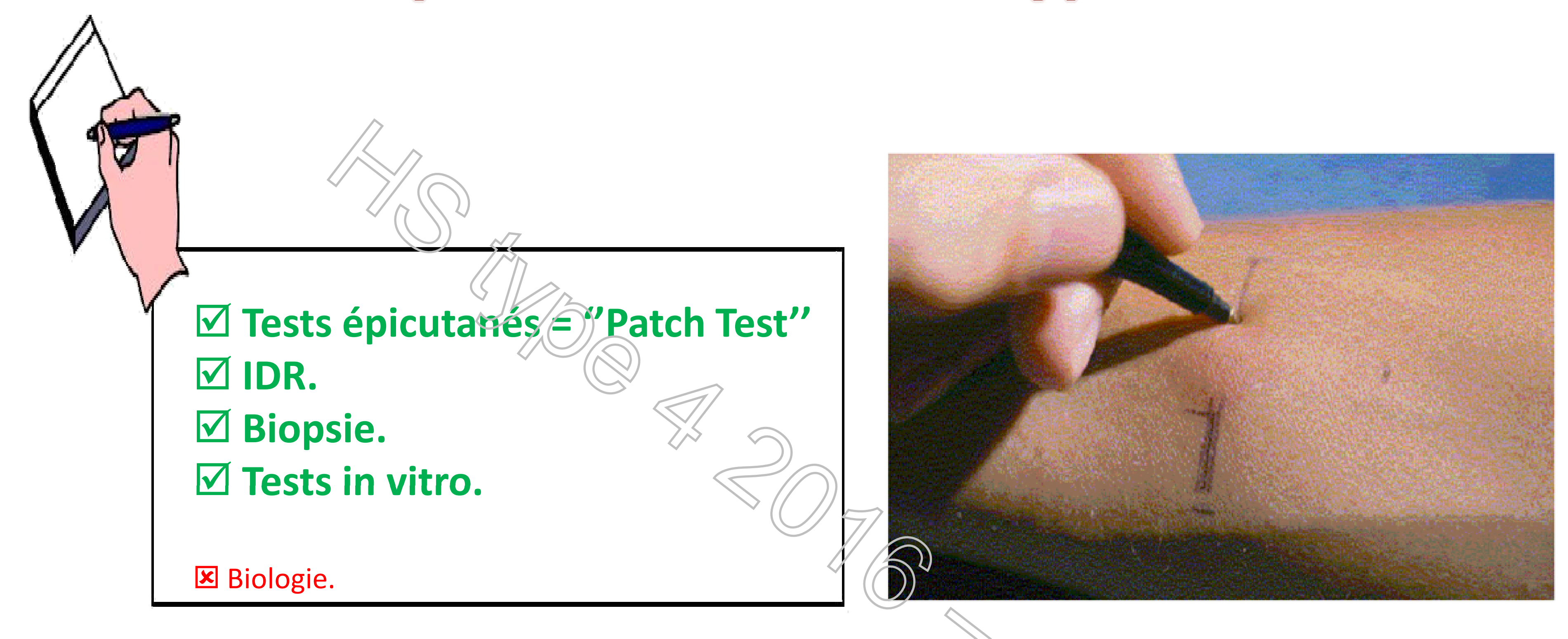
Pour ces raisons, on pense que ces cellules constitueraient une étape terminale de différenciation des monocytes /macrophage

CARACTERISTIQUES IMPORTANTES DES 3 TYPES D'HSR

	CONTACT	TUBERCULINE	GRANULOMATEUSE
TEMPS DE REACTION	48 H à 72 H	48 H à 72 H	4 semaines (21 à 28 jours)
SIGNES CLINIQUES	Eczéma	Papule avec Induration locale	Induration de la peau Nodule dans la peau et les poumons
HISTOLOGIE	Cellules Mononucléées, Lymphocytes et macrophages. Œdème dermique	Cellules Mononucléées, Lymphocytes, Mo/Mφ.	Cellules épithélioïdes, Cellules géantes, Macrophages. Fibrose, nécrose
ANTIGENE	Ag par voie épidermique	Ag par voie intradermique	Ag persistant Ag ou Ag-Ac dans macrophages

Mo/Mφ : monocyte/macrophage

Exploration de l'HS type IV

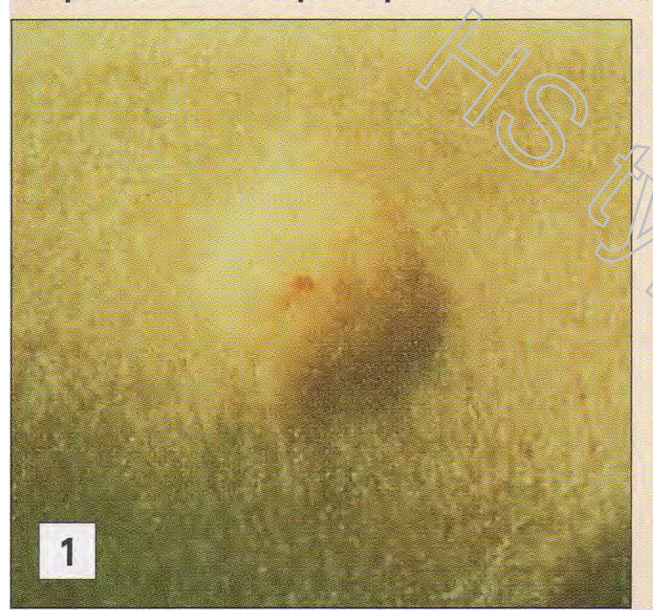


Un des tests utilisés pour **tester la réactivité des cellules T** vis à vis d'un Ag consiste à **mesurer la production du MIF (**macrophage migration inhibition factor).

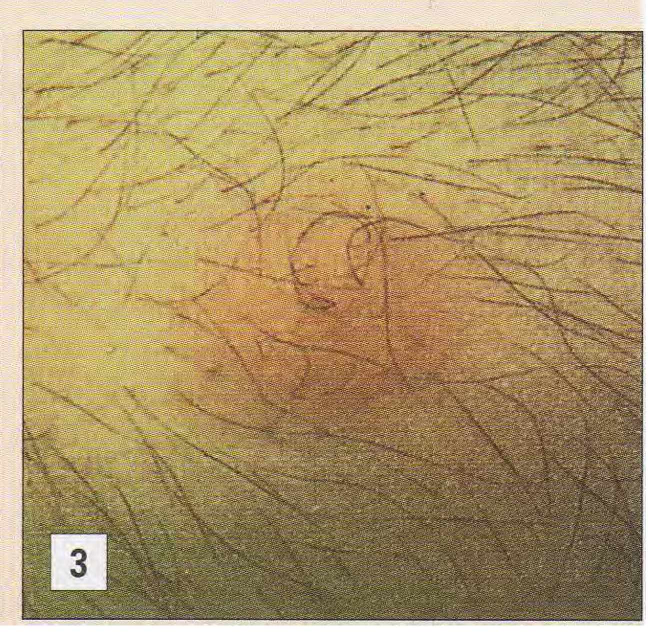
Un **autre test** consiste à mesurer la **transformation lymphocytaire (T.T.L.)** : les lymphocytes T sensibilisés mis en présence de l'Ag répondent par une **transformation lymphoblastique.**

Cette transformation lymphoblastique est accompagnée d'une **synthèse de DNA**. Cette synthèse de DNA est **mesurée par le taux de thymidine tritiée** incorporée

Aspects des trois principales réactions aux tests cutanés.







Une réaction d'HS de type I produit une papule bien circonscrite, de 5 à 7 mm de diamètre, après environ **15 minutes.**

Une réaction d'HS de type III dite d'arthus se développe en **5 à 12 heures**, sa surface est plus grande (≥ 50 mm) et ses limites moins nettes.

Une réaction d'HS retardée (de type IV) produit, en **24 à 48 heures**, une induration érythémateuse d'environ 5 mm de diamètre.

EXEMPLE DE MALADIES S'ACCOMPAGNANT D'UNE HSR

Les mécanismes **d'immunité à médiation cellulaire** accompagnent probablement **toutes les infections** surtout **les infections chroniques** (tuberculose, lèpre, listériose...)

La nature des réactions immunologiques dépend non seulement de la localisation de l'Ag mais aussi de sa nature :

- Dans les infections à **germes pyogènes** : streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, méningocoques, hemophilus influenzae. Prédominance des mécanismes de défense humorale.

  Ceci est prouvé par l'effondrement de la résistance à ces germes dans les carences immunitaires relevant des lymphocytes B et des immunoglobulines. Carences observées physiologiquement chez le bébé entre 3 et 6 mois après la naissance.

- Dans le cas d'infections avec **libération d'exotoxines** : diphtérie, tétanos, botulisme.

- Dans les infections à **germes Gram négatif intracellulaires**, à bacille de Koch, à bacille de Hansen, infections à virus, dans les mycoses (surtout candidoses), dans les infestations parasitaires (helminthes, protozoaires)

Dans les infections virales ou après vaccination à base de virus inactivés :

La stimulation des lyT provoque en plus la libération d'interféron.

Dans les viroses, les 2 mécanismes immunologiques, immunité humorale et immunité cellulaire interviennent.

Les mécanismes immunitaires antiviraux semblent surtout lié à la défense cellulaire.

Elles apparaissent tant après infection virale qu'après vaccination avec un virus atténué (vaccin anti-polio buvable par exemple) ; les IgM apparaissent dans certaines viroses (mononucléose infectieuse par exemple)

Dans les mycoses : il existe également des mécanismes humoraux et des mécanismes **cellulaires.**

Ces **derniers** semblent **prédominer,** dans certains cas, il y a formation de granulomes.

Les mycoses les plus courantes sont provoquées par **Candida albicans**, **Aspergillus** fumigatus, coccidies, tricophytes et épidermophytes.

Ces infections sont favorisées par l'antibiothérapie, les maladies lymphoprolifératives, par l'absence d'immunité à médiation cellulaire et par les immunosuppresseurs.

Type IV : Hypersensibilité retardée

❑ Anticorps :
- ✓ NON!!

❑ Cellules :
- ✓ CPA
- ✓ Lymphocytes T
- ✓ Mo/Mϕ

❑ Mécanisme :
- ✓ Présentation d'antigènes
- ✓ Prolifération lymphocytaire
- ✓ Production de cytokines
- ✓ Activation des Mo/Mϕ

❑ Conséquences :
- ✓ Lésions indurées riches en cellules mononucléées
- ✓ Inflammation chronique

❑ Conditions :
- ✓ Reconnaissance d'un antigène
- ✓ Parfois contact très ancien : auto-entretien

❑ En physiologie :
- ✓ Réponses immunitaires cellulaires

❑ Exploration :
- ✓ Tests cutanés à positivation tardive
- ✓ Tests d'activation lymphocytaire in vitro

❑ Maladies :
- ✓ Dermites de contact : Nickel, Mercure, Ciment, Cosmétiques, Caoutchouc ....
- ✓ Granulomes
- ✓ Maladies auto-immunes chroniques
  - ➢ Polyarthrite rhumatoïde : pannus synovial, destruction du cartilage puis de l'os
  - ➢ Diabète insulino-dépendant : destruction des ilôts de Langerhans
  - ➢ Thyroïdites lymphocytaires : destruction ou hyperactivation du tissu thyroïdien
- ✓ Cholestéatome
  - ➢ Prolifération tissulaire aux dépends du tympan, des osselets, voire du rocher
- ✓ Parodontopathies
  - ➢ Proliférations gingivales, lyse osseuse, chute des dents